

Chitosan a gospodarka węglowodanowo-lipidowa

Chitosan and lipid and carbohydrate economy

STRESZCZENIE

Otyłość i nadwaga, a także zaburzenia węglowodanowo-lipidowe to narastający problem współczesnego społeczeństwa. Z tego powodu prowadzone są liczne badania mające na celu wyodrębnienie substancji wspomagających redukcję masy ciała. Podejrzewa się, że jedną z nich może być chitosan — naturalny związek polisacharydowy, składnik pancerzy stawonogów. W przewodzie pokarmowym wykazuje właściwości adsorpcyjne, zmniejsza wchłanianie spożywanych tłuszczów i w ten sposób przyczynia się do poprawy BMI, profilu lipidowego i stanu układu krążenia. W niniejszej pracy omówiono najnowsze doniesienia naukowe weryfikujące skuteczność chitosanu jako potencjalnego środka poprawiającego metabolizm organizmu, a zwłaszcza gospodarkę węglowodanów i tłuszczów.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 1, 31–43)

Słowa kluczowe: chitosan, otyłość, zaburzenia metaboliczne, gospodarka węglowodanowa, gospodarka lipidowa

ABSTRACT

Obesity and overweight, as well as carbohydrate-lipid metabolism disturbances are an increasing problem of today's society. Numerous studies, aimed at isolating substances potentially improving weight reduction are being conducted. It is suspected, that one of them could be chitosan. Chitosan is a natural polysaccharide compound, a component of arthropods' cuticle. In the gastrointestinal tract it exhibits adsorbent properties, reduces the absorption of dietary fats and thus helps to improve BMI, lipid profile and condition of the circulatory system. In this paper we aimed to discuss and verify the latest scientific news on the effectiveness of chitosan on improving body's metabolism and especially the economy of carbohydrates and fats.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 1, 31–43)

Key words: chitosan, obesity, metabolic disorders, carbohydrate economy, lipid economy

Paweł Jonczyk¹,
Beata Kandefer¹,
Magdalena Potempa¹,
Aleksandra Potempa²,
Justyna Maciejczek¹,
Wojciech Tynior¹,
Kinga Szczurba¹

¹STN przy Zakładzie Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
²Studentka II roku kierunku farmacja Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Adres do korespondencji:

Paweł Jonczyk
STN przy Zakładzie Patofizjologii
Katedry Patofizjologii i Endokrynologii
Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze
SUM w Katowicach
Pl. Traugutta 2, 41–800 Zabrze
e-mail: pawel_jonczyk@o2.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

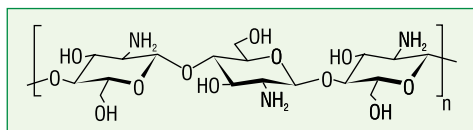
Chitosan jest związkiem polisacharydowym ekstrahowanym najczęściej ze szkieletu sko-

rupiaków (głównie krewetek i krabów). Pod względem chemicznym jest zbudowany z cząsteczek N-acetyloglukozaminy i glukozami-

►► Pojawiają się także doniesienia o korzystnej roli chitosanu w zmniejszaniu masy ciała u chorych z zaawansowaną nadwagą oraz otyłością ◀◀

►► Otyłość prowadzi do poważnych powikłań oraz współistnienia innych problemów zdrowotnych. Należą do nich przede wszystkim: cukrzyca typu 2, kamica żółciowa, zespół bezdechu sennego, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, choroby układu kostno-stawowego czy też niektóre postacie nowotworów (np. raka piersi u kobiet) ◀◀

►► Często propagowanie przez lekarzy „zdrowej” diety niskotłuszczowej i zachęcanie do wysiłku fizycznego jest niewystarczające, aby zapobiec rozwojowi otyłości. Dlatego naukowcy nieustannie poszukują bezpiecznych i skutecznych opcji terapeutycznych ◀◀



Rycina 1. Wzór chemiczny chitosanu

ny, w ten sposób wykazuje podobieństwo do celulozy. Na rycinie 1 przedstawiono strukturę chemiczną polimeru chitosanu. Prawdopodobnym mechanizmem działania chitosanu w organizmie jest blokowanie wchłaniania tłuszczu w jelicie cienkim ze spożytych w diecie pokarmów [1].

Dzięki obecności licznych grup aminowych ($-NH_2$), a także silnym właściwościom pęczniącym, chitosan wykazuje stosunkowo dużą zdolność adsorpcji różnych związków o ujemnym ładunku elektrycznym. Podejrzewa się, że obecność chitosanu w kwaśnym środowisku żołądka może skutkować pochłanianiem z pożywienia zawartych w nim kwasów tłuszczowych oraz kwasów żółciowych [2, 3]. Pod wpływem chitosanu zwiększeniu ulega również ilość wydalanych wraz z kałem tłuszczów (populacja zwierząt laboratoryjnych). Prawdopodobnym więc wydaje się, że suplementacja preparatów chitosanu może skutkować obniżeniem stężenia cholesterolu [4]. Pojawiły się ostatnio także doniesienia mówiące o korzystnym wpływie preparatów chitosanu na gospodarkę węglowodanową. Chitosan w pewnym zakresie zmniejsza stężenia glukozy w osoczu u chorych na cukrzycę szczurów. Jego mechanizm działania jest najprawdopodobniej związany z modyfikacją tempa procesu glukoneogenezy w wątrobie, a także wzmożeniu wychwytu cząsteczek glukozy i ich zużycia przez mięśnie szkieletowe. Chitosan zmniejsza ponadto insulinooporność tkanek u chorych na cukrzycę zwierząt oraz hamuje aktywność enzymów jelitowych [5]. Korzystny wpływ chitosanu na redukcję masy ciała u otyłych zwierząt został udowodniony w licznych badaniach naukowych. Pojawiają się także doniesienia o korzystnej

roli chitosanu w zmniejszaniu masy ciała u chorych z zaawansowaną nadwagą oraz otyłością.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, a co za tym idzie, także rozwijające się wskutek tych nieprawidłowości nadwaga i otyłość, są aktualnie jednym z głównych problemów medycznych w Polsce i na świecie, coraz powszechniejszym w społeczeństwie. Dane epidemiologiczne wskazują, że w 2015 roku na całym świecie 2,3 mld ludzi będzie miało zaawansowaną nadwagę, z czego 704 mln stanowić będą otyli [6]. Zatrważający jest fakt, że problem nadwagi i otyłości dotyczy w dużej mierze także dzieci i młodzieży, które już w dzieciństwie nabywają złych nawyków żywieniowych. Zachowania zdrowotne w zakresie aktywności fizycznej wśród badanych dzieci we wczesnym okresie dorastania również są niewłaściwe [7]. Jednym z czynników przyczyniających się do rozwoju nadwagi i otyłości w ostatnich latach jest ciągle zmniejszenie wśród ludzi wydatku energetycznego na aktywność fizyczną.

Otyłość, z definicji, to stan patologicznego nadmiaru tkanki tłuszczowej (powyżej 25% należnej masy ciała u kobiet i 15% u mężczyzn) w organizmie człowieka. Otyłości centralnej towarzyszą zmiany metabolizmu węglowodanów, białek i tłuszczów, co prowadzi do poważnych powikłań oraz współistnienia innych problemów zdrowotnych. Należą do nich przede wszystkim: cukrzyca typu 2, kamica żółciowa, zespół bezdechu sennego, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, choroby układu kostno-stawowego czy też niektóre postacie nowotworów (np. raka piersi u kobiet) [8, 9]. Często propagowanie przez lekarzy „zdrowej” diety niskotłuszczowej i zachęcanie do wysiłku fizycznego jest niewystarczające, aby zapobiec rozwojowi otyłości. Dlatego naukowcy nieustannie poszukują bezpiecznych i skutecznych opcji terapeutycznych nadwagi i otyłości. Obecnie dostępne środki

farmakologiczne wykorzystywane do leczenia otyłości są stosunkowo drogie, a ponadto ich stosowanie niesie ze sobą ryzyko występowania poważnych efektów ubocznych takiej terapii. W przeciwieństwie do tego, produkty naturalne, stosowane od wieków w niekonwencjonalnej medycynie ludowej (np. indyjskiej) wykazywały dużą skuteczność w redukcji masy ciała. Od lat na świecie trwają liczne badania naukowe, przeprowadzane zarówno na organizmach zwierzęcych, jak i w populacji ludzi, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ziołowych oraz innych preparatów redukujących masę ciała i poprawiających parametry gospodarki węglowodanowo-lipidowej organizmu. Zainteresowano się zatem preparatami zawierającymi w swoim składzie między innymi zioła ajurwedyjskie, pikolinian chromu, glukomannan, gumę guar, hydroksymetylomaślan, johimbinę, wyciągi roślinne z *Ephedra sinica*, *Garcinia cambogia*, Yerba Mate, a także omawiany w niniejszej pracy chitosan [10].

ROLA CHITOSANU W REGULACJI GOSPODARKI METABOLICZNEJ W ORGANIZMACH ZWIERZĘCYCH

W licznych badaniach naukowych prowadzonych w ostatnich latach na otyłych zwierzętach laboratoryjnych starano się wyjaśnić, jaki (korzystny bądź negatywny) wpływ na metabolizm organizmu wywierają preparaty chitosanu. W badaniu Miura i wsp. [11] porównano właściwości hipoglikemiczne i hipolipemiczne chitosanu wśród zdrowych myszy, a także w dwóch populacjach myszy z rozwiniętą insulinoniezależną cukrzycą:

- pierwsza grupa obejmująca otyłe zwierzęta z hiperinsulinemią (KK-Ay),
- druga grupa obejmująca myszy z prawidłową masą ciała, wykazujące hipoinsulinizm wywołany uszkodzeniem komórek β wysp trzustkowych przy użyciu streptozotocyny.

Po 4 tygodniach terapii dietą zawierającą w swoim składzie 5% chitosanu okazało się, że jego suplementacja zarówno w grupie zdrowych myszy, jak i w grupie myszy z „cukrzycą streptozotocynową”, powoduje istotnie statystycznie niższą glikemię ($p < 0,05$), obniża wartości cholesterolu całkowitego ($p < 0,05$) i triglicerydów ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano z kolei poprawy wartości tych parametrów wśród populacji myszy otyłych z hiperinsulinemią (KK-Ay) [11]. Wynik badania przeprowadzonego na populacji 16 dorosłych myszy, którego celem było sprawdzenie zdolności chitosanu (uzyskanego z grzybów jadalnych) do modyfikowania stężenia adipocytokin, wykazał, że zarówno stężenie leptyny, rezystyny, jak i IL-6 w surowicy ulega obniżeniu po suplementacji chitosanem. Starano się ponadto ocenić wpływ tego efektu na rozwój tkanki tłuszczowej oraz na metabolizm glukozy i lipidów u otyłych myszy. Zwierzęta doświadczalne karmiono dietą wysokotłuszczową lub dietą wysokotłuszczową z dodatkiem 5% chitosanu w okresie dziesięciu tygodni. Po zakończeniu doświadczenia krew myszy poddano badaniom biochemicznym, a po uśmierceniu zwierząt wypreparowano narządy i dokonano oceny histopatologicznej. Zawartość tłuszczów w wątrobie, a także ich akumulacja w tkance mięśniowej były znacznie zmniejszone w grupie badawczej. Zaobserwowano również obniżenie masy nądrzy w grupie leczonej chitosanem. W badaniu dowiedziono, że suplementacja chitosanem zmniejsza przyrost masy ciała, kaloryczność paszy oraz akumulację lipidów w tkance tłuszczowej. Powoduje również redukcję hiperinsulinemii bez poprawy hiperglikemii na czczo w grupie badanych myszy [12]. W badaniu Hsieh i wsp. udowodniono, że długoterminowe przyjmowanie chitosanu zmniejsza insulinooporność wśród chorych na cukrzycę szczurów. Zwierzęta biorące udział w badaniu kar-

► Wynik badania przeprowadzonego na populacji 16 dorosłych myszy wykazał, że stężenia leptyny, rezystyny i IL-6 w surowicy ulegają obniżeniu po suplementacji chitosanem ◀◀

▶▶ Długotrwałe podawanie chitosanu może zmniejszyć wielkość dawek insuliny u chorych szczurów ◀◀

▶▶ Chitosan o niskiej masie cząsteczkowej (20 000 u) poprawił również parametry związane z gospodarką węglowodanową w populacji myszy z cukrzycą typu 2 ◀◀

▶▶ Chitosan o niskiej masie cząsteczkowej wykazuje większą skuteczność w obniżaniu stężenia glukozy we krwi, będąc niejako potencjalnym środkiem prewencyjnym cukrzycy ◀◀

mione były 5% lub 7% roztworem chitosanu przez okres 10 tygodni. W pierwszej grupie (5% chitosan) zaobserwowano, że zwierzęta wykazują znaczną poprawę glikemii i mniejszą insulinooporność. Dodatkowo, oprócz efektów uzyskanych wyżej, szczury karmione 7% chitosanem cechowały się podwyższeniem stężenia jednej z inkretyn jelitowych, mianowicie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Oprócz tego akumulacja lipidów w wątrobie uległa istotnemu zmniejszeniu w obydwu badanych grupach. Według autorów przytoczonego badania suplementacja chitosanem odwraca zmiany biochemiczne we krwi spowodowane wstrzyknięciem streptozotocyny/nikotynomidu wywołującego u zwierząt cukrzycę. Ponadto długotrwałe podawanie chitosanu może zmniejszyć wielkość dawek insuliny u chorych szczurów [13].

Niektóre wyniki badań pokazały, że pozytywny wpływ na gospodarkę węglowodanową oraz lipidową zależy od masy cząsteczkowej aplikowanego chitosanu. Jedne z nowszych badań przeprowadzone przez Chang i wsp. [5] porównujące skuteczność chitosanu o niskiej (LCS) oraz wysokiej (HCS) masie cząsteczkowej na grupach szczurów chorych na cukrzycę wywołaną chemicznym uszkodzeniem komórek β wysp trzustkowych, pokazały, że szczury z grupy otrzymującej HCS wykazywały mniejszą masę wątroby i tkanki tłuszczowej okołonerkowej w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Zarówno w grupie szczurów przyjmujących LCS, jak i HCS, zauważono podwyższone ilości wydalanych triglicerydów oraz cholesterolu w kale; większe zmiany dotyczyły jednak grupy zwierząt suplementujących HCS. Zanotowano poza tym obniżenie osocznego stężenia fruktozoaminy, leptyny, cholesterolu całkowitego oraz mniejszą insulinooporność w grupie HSC. Wykazano również niższą aktywność enzymów jelitowych (disacharydaz): sacharazy i laktazy wśród szczurów chorych na

cukrzycę i otrzymujących dietę zawierającą HCS. Ponadto stężenia czynnika martwicy nowotworu alfa ($\text{TNF-}\alpha$, *tumor necrosis factor alfa*) i inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) okazały się znacznie zmniejszone w obydwu grupach pobierających preparaty chitosanu. Wydaje się więc, że stosowanie chitosanu o wysokiej masie cząsteczkowej może prowadzić do bardziej efektywnej poprawy gospodarki węglowodanowej i lipidowej w porównaniu z preparatami o niższej masie cząsteczkowej [5]. Badanie Yao i wsp. potwierdza większy potencjał chitosanu o dużej masie cząsteczkowej w redukowaniu hiperglikemii i hipercholesterolemii w populacji zwierząt doświadczalnych [14]. Podobne wyniki otrzymali LeHoux i Grondin [15].

Chitosan o niskiej masie cząsteczkowej (20 000 u) poprawił również parametry związane z gospodarką węglowodanową w populacji myszy z cukrzycą typu 2. Badanie Hayashi i wsp. [16] przeprowadzone na otyłych myszach cierpiących na cukrzycę (KK-Ay) pokazuje, że chitosan zmniejsza poziom glukozy zależnie od przyjmowanej dawki, jak również redukuje insulinię i stężenie triglicerydów. Kliniczne zaobserwowano także, że suplementacja chitosanem u myszy KK-Ay powoduje zmniejszenie objawów cukrzycy, takich jak poliuria oraz polidypsja [16]. Kondo i wsp. [17] udowodnili, że chitosan o niskiej masie cząsteczkowej wykazuje większą skuteczność w obniżaniu stężenia glukozy we krwi, będąc niejako potencjalnym środkiem prewencyjnym cukrzycy.

Trwające 9 tygodni badania przeprowadzone wśród 65 myszy przez grupę japońskich naukowców dowiodły, że chityna i chitosan — polimery zawierające więcej niż 5000 jednostek acetyloglukozaminy i glukozaminy o masie cząsteczkowej ponad miliona Daltonów (Da) — hamuje wzrost masy ciała, przeciwdziała hiperlipidemii

i rozwojowi stłuszczenia wątroby wywołanego wysokim spożyciem tłuszczu w diecie. Zwierzętom podawano bogatotłuszczowe mieszanki pokarmowe zawierające różne ilości chityny i chitosanu (15%, 7% i 3%). Pomiarów aktywności lipazy trzustkowej dokonano poprzez określenie szybkości uwalniania kwasu oleinowego uwolnionego z triglicerydów przyjętych wraz z pożywieniem. Okazało się, że chityna i chitosan spowalnia hydrolizę triglicerydów emulgowanych fosfatydylocholiną, nie wpływa jednak na ich rozpad w wyniku emulgacji gumą arabską i związkiem o nazwie Triton X-100 (dzięki nim dochodzi do aktywacji lipaz trzustkowych). Wyniki wskazują, że mieszanka chityny i chitosanu hamuje aktywność lipazy trzustkowej. Zaobserwowano poza tym znacznie zwiększone wydalenie tłuszczu w kale w grupach eksperymentalnych, a zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej było wprost proporcjonalne do wzrostu procentowej zawartości chitosanu w diecie myszy [18]. W innym badaniu udowodniono korzystny wpływ wynikający ze stosowania mieszaniny protaminy i chitoooligosacharydów na metabolizm organizmów zwierzęcych. Protaminy to zasadowe białka o niskiej masie cząsteczkowej zawierające duże ilości argininy i występujące w połączeniu z materiałem genetycznym plemników niektórych ssaków, a także ryb, głównie łososi [19]. W doświadczeniu Kang i wsp. wykazano *in vitro*, że mieszanina protaminy i chitoooligosacharydów wyraźnie zmniejsza aktywność lipazy trzustkowej, która jest głównym enzymem niezbędnym do trawienia i absorpcji lipidów w jelicie. W próbie na zwierzętach *in vivo* okazało się, że mieszanina wspomnianych związków powoduje znaczne obniżenie stężeń osoczowych: triglicerydów, cholesterolu całkowitego i cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein (LDL), a podwyższe stężenie cholesterolu frakcji HDL. Ponadto udowodniono, że hamuje ona akumulację lipidów w tkance wą-

troby szczurów biorących udział w badaniu — karmionych dietą o wysokiej zawartości tłuszczu [20]. W trwającym 20 tygodni badaniu Sumiyoshi i Kimura [21] zbadali wpływ chitosanu o różnej masie cząsteczkowej (21, 46 i 130 kDa) na aktywność enzymatyczną lipazy trzustkowej (*in vitro*) oraz parametry lipidowe w populacji myszy laboratoryjnych (*in vivo*). Rozpuszczalny w wodzie 46-kDa chitosan okazał się najskuteczniejszy w hamowaniu aktywności lipazy trzustkowej. Dodatkowo jego stosowanie wiązało się ze znacznie mniejszym podwyższeniem stężenia w osoczu krwi triacyloglicerolu po doustnym obciążeniu myszy pokarmami tłuszczowymi. Chitosan zapobiegał wzrostowi masy ciała i gromadzeniu się tkanki tłuszczowej białej w wątrobie u myszy karmionych dietą bogatotłuszczową, a ponadto nasilał proces wydalenia wraz z kałem kwasów żółciowych [21].

Wynik badania Cho i wsp. [22], w którym badano wpływ oligosacharydów chitosanu na różnicowanie adipocytów z linii komórkowych 3T3-L1 pobranych z mysich embrionów, wykazał, że chitosan skutecznie hamuje rozwój komórek tkanki tłuszczowej. Linia komórek 3T3-L1 jest dobrze znana i powszechnie stosuje się ją w modelu *in vitro* w celu oceny różnicowania adipocytów. W ciągu kilku dni konfluentne komórki tej linii można przekształcić w adipocyty w obecności środka wiążącego *adipogenic cocktail* (zawierającego deksametazon, 1-metylo-3-izobutyloksantynę, płodową surowicę bydlęcą i insulinę). Po zastosowaniu oligosacharydów chitosanu znacznie obniżyła się akumulacja lipidów w komórkach, ponadto zmniejszyły się stężenia tak zwanych „markerów adipogenezy”: leptyny, adiponektyny i rezystyny. Chitosan o niskiej masie cząsteczkowej (1–3 kDa) okazał się najbardziej efektywny w hamowaniu różnicowania adipocytów [22]. Ponadto w badaniu Choia i wsp. [23] potwierdzono, że wśród myszy karmionych chitoooligosacha-

► Wyniki badań wskazują, że mieszanka chityny i chitosanu hamuje aktywność lipazy trzustkowej. Zaobserwowano poza tym znacznie zwiększone wydalenie tłuszczu w kale w grupach eksperymentalnych, a zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej było wprost proporcjonalne do wzrostu procentowej zawartości chitosanu w diecie myszy ◀◀

► Wykazano, że obydwie pochodne chitosanu posiadają nie tylko niską cytotoksyczność, ale także mogą modyfikować przyswajanie tłuszczu przyjmowanego wraz z pożywieniem oraz poprawiają gospodarkę węglowodanową organizmu — zmniejszają insulinooporność ◀◀

rydami przez okres pięciu miesięcy ekspresja genów związanych z adipogenezą (metalo-proteinazy, katepsyna) ulega korzystnej metabolicznie modyfikacji.

Zhang i wsp. [24] zbadali wpływ chitosanu o różnych masach i wielkościach cząsteczkowych na redukcję masy ciała zwierząt laboratoryjnych. W badaniu udział wzięło 80 szczurów otrzymujących dietę bogatą w tłuszcz, podzielono je na 8 grup — 2 kontrolne oraz 6 badawczych, każda otrzymywała inny preparat chitosanu. Dowiedziano, że najmniejszy przyrost masy ciała spośród wszystkich grup dotyczył zwierząt, którym aplikowano mikrocząsteczki chitosanu rozpuszczalnego w wodzie. Natomiast zmiany parametrów gospodarki lipidowej (obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL) obserwowane były zwłaszcza wśród szczurów otrzymujących mikrocząsteczki chitosanu „zwykłego” oraz rozpuszczalnego. Z kolei stężenie triacyloglicerolu okazało się istotnie zmniejszone w grupie zwierząt, które pobierały wraz z pożywieniem nanocząsteczki chitosanu uwodnionego [24].

Bondiolotti i wsp. [25] w trwającym 4 tygodnie badaniu liczącym 45 zwierząt laboratoryjnych ocenili skuteczność dwóch rodzajów poliglukozamin: L112® i FF45® w obniżaniu masy ciała. Poliglukozaminy to rodzaj chitosanu o niskiej masie cząsteczkowej otrzymanych dzięki procesowi depolimeryzacji. Szczury podzielono na 3 grupy: grupę kontrolną otrzymującą *placebo* oraz dwie grupy badawcze, w których zwierzętom aplikowano różne preparaty poliglukozamin. Nie wykazano różnic w poborze przez zwierzęta wody. Zauważono jednak, że w obydwu grupach otrzymujących chitosan dochodzi do większej redukcji masy ciała, a także nasila się wydalanie wody i tłuszczów w kale. Co ciekawe, w badaniu nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian w lipidowych parametrach biochemicznych krwi badanych szczurów [25].

W eksperymencie przeprowadzonym w 2012 roku przez Liu i wsp. [26, 27] na grupie otyłych szczurów udowodniono korzystny wpływ wynikający ze stosowania 2 związków będących pochodnymi chitosanu na metabolizm zwierząt. Naukowcy wykorzystali O-karboksymetylochitosan (O-CMC) i N-[(2-hydroksy-3-N, N-dimetyloheksadecyl amonu) propylo] chlorek chitosanu (N-CQCs). Wykazano, że obydwie pochodne chitosanu posiadają nie tylko niską cytotoksyczność, ale także mogą modyfikować przyswajanie tłuszczu przyjmowanego wraz z pożywieniem oraz poprawiają gospodarkę węglowodanową organizmu — zmniejszają insulinooporność. W grupie badanych szczurów wykazano znaczne obniżenie stężenia we krwi leptyny, a także glukozy, insuliny i cholesterolu [26, 27]. Wynik jednego z nowszych badań autorstwa Huang i wsp. z 2015 roku wykazał wyższość wynikającą ze stosowania w okresie 6 tygodni na 185 otyłych szczurach chitosanu nad orlistatem w terapii redukującej masę ciała zwierząt. Zauważono także poprawę biochemicznych parametrów gospodarki węglowodanowo-lipidowej. Obniżeniu uległo stężenie cholesterolu całkowitego i LDL w osoczu krwi szczurów. Udokumentowano także, że najskuteczniejszy jest chitosan o średniej masie molekularnej w porównaniu z wynikami, które uzyskano wskutek stosowania chitosanu drobnocząsteczkowego [28].

Ponadto w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych z wywołaną w sposób sztuczny streptozotocyną cukrzycą wykazano skuteczność miejscowego stosowania chitosanu na rany skórne. Daje to nadzieje na szersze zastosowanie chitosanu w praktyce klinicznej, obejmujące poza terapią otyłości i poprawą parametrów gospodarki węglowodanowo-lipidowej, również leczenie ran powstałych w wyniku uszkodzeń skóry u chorych z rozpoznaną cukrzycą [29, 30]. Na rycinie 2 przedstawiono potencjalne skutki metaboliczne w organizmie wynikające ze stosowania chitosanu.



Rycina 2. Wpływ chitosanu na metabolizm organizmu

WPŁYW CHITOSANU NA GOSPODARKE WĘGLOWODANOWO-LIPIDOWĄ U LUDZI

W ostatnich latach pojawiły się pewne doniesienia naukowe wskazujące na skuteczność preparatów chitosanu w redukcji masy ciała, poprawie biochemicznych cech zespołu metabolicznego (poziomu cholesterolu, lipidów, glikemii) czy obniżeniu ciśnienia tętniczego u ludzi. Czy jednak zmiany tych parametrów są na tyle satysfakcjonujące, aby wprowadzić preparaty chitosanu do codziennej praktyki klinicznej? Przytoczone w niniejszej pracy wyniki badań naukowych pozwolą odpowiedzieć na to pytanie.

W nowozelandzkim badaniu podjęto się oceny wpływu chitosanu na obniżenie masy ciała u osób z nadwagą oraz otyłych. Dwustu pięćdziesięciu pacjentów (205 kobiet, 45 mężczyzn) posiadających znacznie podwyższony wskaźnik BMI (średnia wartość wynosiła $35,5 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$) podzielono losowo na 2 grupy: pierwsza przyjmowała 3 g chitosanu na dobę ($n = 125$), druga otrzymywała jedynie placebo ($n = 125$). Ochotników poddano 24-tygodniowej obserwacji. Pacjenci nie zostali zobowiązani do zmiany swojego codziennego stylu życia. Grupa pacjentów otrzymujących chitosan wykazała statystycznie istotną utratę wagi $0,4 \pm 0,2 \text{ kg}$ (0,4% utrata masy ciała) w sto-

sunku do grupy placebo, w której nastąpił nie spadek, a wręcz przyrost masy ciała o $0,2 \pm 0,2 \text{ kg}$ (0,2%) ($p = 0,03$) [31]. W innym badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniono wpływ suplementacji chitosanu na kontrolę glikemii u osób ze stwierdzonym wcześniej tak zwanym „stanem przedcukrzycowym”. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem eksperymentu przeprowadzono doustny test tolerancji glukozy (OGTT [oral glucose tolerance test]— 75 g glukozy, pomiar po 2 godz.), oznaczono stężenie insuliny, hemoglobiny glikowanej (HbA1c), cytokin prozapalnych i adiponektyny. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup: pierwsza (25 osób) przez 12 tygodni otrzymywała preparat badanego polimeru, a druga *placebo* (26 osób). Po tym okresie badania laboratoryjne powtórzono. U grupy przyjmującej chitosan nastąpiło znaczne obniżenie glikemii w teście OGTT po 30 minutach ($p = 0,013$) oraz po 60 min ($p = 0,028$). Wynik ten jest statystycznie istotny także w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,03$). W pierwszej grupie nastąpiło również istotne obniżenie stężenia HbA1c ($p = 0,023$) oraz cytokin prozapalnych (IL6 oraz TNF α), podniosło się natomiast stężenie adiponektyny w osoczu krwi badanych

► Grupa pacjentów otrzymujących chitosan wykazała statystycznie istotną utratę wagi $0,4 \pm 0,2 \text{ kg}$ (0,4% utrata masy ciała) w stosunku do grupy przyjmującej placebo, w której nastąpił nie spadek, a wręcz przyrost masy ciała o $0,2 \pm 0,2 \text{ kg}$ (0,2%) ($p = 0,03$) ◀◀

Tabela 1. Zmiany parametrów biochemicznych i antropometrycznych w grupie badanej i kontrolnej w badaniu Cornelli i wsp. [33]

Badany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna
Masa ciała [kg]	6,9 ± 1,87	3,0 ± 1,61
Obwód w pasie [cm]	7,3 ± 2,49	3,1 ± 4,21
Cholesterol LDL [mg/dl]	44,0 ± 14,7	12,5 ± 12,6
Triglicerydy [mg/dl]	52,0 ± 29,3	39,0 ± 15,2
Cholesterol HDL [mg/dl]	6,0 ± 3,6	3,0 ± 4,2

▶ Grupa przyjmująca chitosan wykazała się większą redukcją masy ciała, obwodu mierzonego w pasie, stężenia cholesterolu frakcji LDL, stężenia triglicerydów oraz zwiększeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL

pacjentów. W grupie drugiej zmiany wspomnianych parametrów były nieznaczne. Wykazano więc, że zastosowanie chitosanu może być przydatne w kontroli poziomu glukozy u pacjentów z hiperqlikemią [32]. Wynik badania Cornelli i wsp. [33] przeprowadzonego w grupie 30 ochotników (populacja kobiet i mężczyzn w wieku od 25 do 59 lat) z otyłością i hiperlipidemią wskazuje na pozytywny wpływ chitosanu o niskiej masie cząsteczkowej na redukcję masy ciała u tych chorych. Ochotnikom na początku doświadczenia zmierzono parametry charakterystyczne dla zespołu metabolicznego: ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu HDL i LDL, triglicerydów i glukozy, dokonano pomiarów antropometrycznych. Po 4 miesiącach badania pomiary powtórzono i porównano je z wynikami wyjściowymi. W okresie trwania eksperymentu pacjenci byli zobowiązani do podjęcia umiarkowanej aktywności fizycznej przez 8 godzin tygodniowo oraz do przyjmowania kapsułek zawierających chitosan. Badanej grupie aplikowano 2000 mg chitosanu codziennie, druga otrzymywała w kapsułkach placebo. Wszyscy pacjenci mieli podobną podaż i wydatek energetyczny. Grupa przyjmująca chitosan wykazała się większą redukcją masy ciała, obwodu mierzonego w pasie, stężenia cholesterolu frakcji LDL, stężenia triglicerydów oraz zwiększeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL ($p < 0,05$). W tabeli 1 przedstawiono szczegółowo zmiany parametrów biochemicznych i antropome-

trycznych zmierzonych w grupie badanej i kontrolnej w badaniu Cornelli i wsp. [33]. Ponadto w grupie stosującej chitosan znacznie zmniejszyła się liczba osób wykazujących cechy zespołu metabolicznego — z 15 do 12, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano zaledwie 3 takie przypadki wśród 14 osób ($p < 0,05$) [33]. Wynik badania Bokury i wsp. [34] przeprowadzonego wśród kobiet z hipercholesterolemią, lecz wskaźnikiem masy ciała BMI mieszczącym się w granicach normy, pokazuje, że chitosan jest czynnikiem statystycznie istotnie zmniejszającym stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Po 8 tygodniach stosowania przez kobiety chitosanu stężenia cholesterolu uległy obniżeniu z 241 ± 25 mg/dl do 233 ± 25 mg/dl, podniosło się z kolei stężenie cholesterolu HDL (zarówno po 4 jak i 8 tygodniach terapii). Warto jednak zauważyć, że poprawa parametrów gospodarki lipidowej pod wpływem chitosanu jest nieznaczna [34].

Praca rosyjskich badaczy z 2008 roku [35] dotycząca wpływu chitosanu na parametry biochemiczne krwi i metabolizm białek u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi przyniosła wyniki wykazujące jego korzystne działanie w tej grupie pacjentów. Badaniu poddano grupę 40 pacjentów z nadwagą, nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca. W okresie 3 tygodni chorzy stosowali tak zwaną „dietę przeciwmiażdżycową”, której skład przedstawiono na rycinie 3.

Wartość energetyczna diety wynosiła 1600 kcal na dobę, zawartość soli kuchennej (NaCl) nie przekraczała 0,002–0,003 kg/dobę. Pacjentów podzielono na 2 grupy: badawczą (MG) i kontrolną (CG), po 20 osób w każdej z nich. Pacjenci z grupy MG otrzymywali dodatkowo bioaktywną żywność zawierającą chitosan. Dawka dobowo spożytej żywności bioaktywnej odzwierciedlała przyjęcie 100 mg chitosanu. Po zastosowaniu terapii dietetycznej rytym



Rycina 3. Skład diety zastosowanej w badaniu Bałgarin i Pogozeva [35]

serca uległ obniżeniu do 61–96 uderzeń/minutę w grupie MG oraz do 57–110 w grupie CG. Wartości ciśnienia tętniczego skurczowego zredukowały się o 21,0% w grupie badanej i 18,0% w grupie kontrolnej, ciśnienie rozkurczowe z kolei uległo redukcji odpowiednio o 21,0% i 17,0%. Średnia dzienna utrata masy ciała to 0,295 kg w MG i 0,214 kg w CG. Całkowite stężenie cholesterolu w grupie chorych przyjmujących chitosan zmniejszyło się o 19%, cholesterol frakcji LDL obniżył się o 25%, poziom glukozy o 11%, a fibrynogen o 15%. W grupie kontrolnej parametry te zmieniły się w sposób niewielki. Co ciekawe, zauważono także zmianę struktury, częstości i masy stolców oddawanych przez pacjentów. Chorzy z grupy MG oddawali stolce bardziej regularnie, a ich masa wynosiła od 0,124 kg do 0,164 kg dziennie. Wynik badania dowiódł, że chitosan nie wykazuje negatywnego wpływu na organizm ludzki u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, co więcej — okazuje się, że dodawany do diety przeciwmiażdżycowej działa korzystnie na metabolizm węglowodanów i lipidów [35].

W niektórych badaniach naukowych starano się także ocenić skuteczność łącznego stosowania chitosanu oraz innych środków mających podobny efekt działania. Rezultatem badania Gallaher i wsp. [36] była ocena

hipolipemicznego łącznego działania chitosanu i innego suplementu dietetycznego — glukomannanu u otyłych chorych. Przez okres miesiąca grupa badawcza licząca 21 osób zażywała codziennie 2,4 g chitosanu oraz glukomannan w równych ilościach. Porównując wyniki biochemiczne krwi (profil lipidowy) grupy badawczej przed rozpoczęciem terapii i po jej ukończeniu, zaobserwowano, że zarówno stężenia cholesterolu całkowitego, jak i frakcji LDL były znacznie niższe pod koniec trwania eksperymentu ($p < 0,05$). Dodatkowo zauważono, że w grupie otrzymującej suplementy diety zwiększeniu uległa ilość wydalanych wraz z kałem kwasów żółciowych ($p = 0,16$) [36]. W innym doświadczeniu oceniono skuteczność specjalnej formuły preparatu zawierającego chitosan i łuski babki płesznik (*Plantago psyllium*) w zwiększaniu wydalania tłuszczów w kale. W badaniu udział wzięło 45 pacjentów: 24 otrzymywało preparat, pozostali placebo. Dobowe spożycie chitosanu wynosiło 2100 mg oraz 300 mg *Plantago psyllium*. Badanym aplikowano kapsułki zawierające przygotowaną mieszankę substancji czynnych trzykrotnie na dobę, każdorazowo na 10 minut przed głównym posiłkiem przez 3 dni. Następnie poddano badaniu pozyskane od pacjentów stolce. Badanie wykazało znaczny wzrost wydalania tłuszczu u pacjentów przyjmujących preparat chitosanu i babki płesznik w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej ($p = 0,004$) [37].

W przeciwieństwie do badań przynoszących nadzieję na korzyści metaboliczne dla chorych wynikające ze stosowania chitosanu, pojawiają się również doniesienia naukowe jednoznacznie zaprzeczające istnieniu pozytywnego efektu działania chitosanu. Wynik badania Tapola i wsp. [38], w którym udział wzięło 79 pacjentów z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego mieszczącym się w granicach 5,0–6,5 mmol/l, nie wykazał istotnych różnic statystycznych

▶▶ Chorzy z grupy MG oddawali stolce bardziej regularnie, a ich masa wynosiła od 0,124 kg do 0,164 kg dziennie. Chitosan nie wykazuje negatywnego wpływu na organizm ludzki u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, co więcej — okazuje się, że dodawany do diety przeciwmiażdżycowej działa korzystnie na metabolizm węglowodanów i lipidów ◀◀

w profilu lipidowym po zakończeniu terapii chitosanem w grupach badawczych przyjmujących preparat. Pacjenci otrzymywali chitosan w dużej dawce dobowej, wynoszącej 4500 mg lub 6750 mg przez osiem tygodni. Masa ciała ochotników nie uległa znaczącej zmianie w grupie badawczej w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Badanie dowiodło, że chitosan nie jest substancją powodującą istotną klinicznie korzystną zmianę parametrów biochemicznych krwi oraz redukcję masy ciała [38]. W badaniu Wuolijoki i wsp. [39] naukowcy podawali *per os* przez 8 tygodni 51 otyłym kobietom bez innych chorób towarzyszących tuż przed szpitalnymi i domowymi posiłkami preparat chitosanu mikrokryształicznego (MCCH; 3 kapsułki, każda po 400 mg) lub placebo. Monitorowaniu w badaniu podlegała masa ciała pacjentek i stężenie lipidów w surowicy (cholesterol całkowity, LDL i HDL oraz triglicerydy) w 4., 6. i 8. tygodniu stosowania chitosanu. W podgrupie pacjentek ($n = 11$) otrzymujących MMHC, posiadających współczynnik BMI > 30 , które nie zmieniły swoich nawyków żywieniowych, stężenie cholesterolu LDL w surowicy zmniejszyło się o $0,57 \pm 0,72$ mmol/l po 4 tygodniach leczenia. Natomiast w grupie ($n = 14$) otrzymującej placebo zmiana ta wynosiła średnio $0,10 \pm 0,60$ mmol/l ($p < 0,05$). Po 8 tygodniach redukcja cholesterolu LDL wyniosła średnio $0,48 \pm 0,91$ mmol/l w grupach MCCH i $0,26 \pm 0,57$ mmol/l w grupie kontrolnej ($p > 0,1$). W badaniu dowiedziono, że stosowanie preparatów chitosanu mikrokryształicznego nie zmienia w sposób istotny stężenie cholesterolu całkowitego i HDL w surowicy ($p > 0,1$). Dodatkowo zaobserwowano, że u chorych pacjentek doszło pod jego wpływem do nieznacznego zwiększenia poziomu triglicerydów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p = 0,015-0,06$). Nie dostrzeżono natomiast zmniejszenia masy ciała w każdej z grup biorących udział w badaniu. Chitosan

był dobrze tolerowany przez pacjentki i nie wpłynął niekorzystnie na inne biochemiczne parametry laboratoryjne badanej krwi, w tym stężenia rozpuszczalnych w tłuszczach witamin (A i E), a także żelaza (Fe^{2+}) i transferryny [39].

Chitosan budzi też zainteresowanie jako potencjalny lek dla osób z predyspozycją genetyczną do występowania zaburzeń lipidowych. Holenderskich naukowców zainteresowała grupa pacjentów predysponowanych do wystąpienia miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego — nosicieli genu dla izoformy $\epsilon 4$ apolipoproteiny E. Zbadali oni wpływ mikrokryształicznego chitosanu na stężenie cholesterolu we krwi u 130 osób (55 mężczyzn i 75 kobiet) z hipercholesterolemią. Jednym z kryterium włączenia chorych do badania było posiadanie przez nich stężenia cholesterolu w osoczu w granicach 4,8–6,8 mmol/l oraz triglicerydów $< 3,0$ mmol/l. Pacjenci wzięli udział w siedmioletnim doświadczeniu. W pierwszym miesiącu wszyscy przyjmowali placebo, po czym zostali losowo podzieleni na 2 grupy: pierwsza przez 3 miesiące przyjmowała 1200 mg chitosanu 2 razy dziennie, druga natomiast placebo 2 razy na dobę. Po upływie 3 miesięcy nastąpiła zamiana; grupa pierwsza przyjmowała placebo, a grupa druga chitosan. Jedynie 84 uczestników ukończyło badanie. Pod koniec każdego etapu eksperymentu zbadano stężenie lipidów oraz poziom glikemii. Na potrzeby doświadczenia chorym wykonano również genotypowanie. Nosiciele genu dla izoformy $\epsilon 4$ apolipoproteiny E stanowili 34,52% ($n = 29$) badanych, z kolei pozostali uczestnicy obydwu części eksperymentu ($n = 55$) nie posiadali wspomnianego genu. Okazało się, że chitosan nie wywiera żadnego istotnego wpływu na stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów, a także glukozy zarówno u nosicieli genu dla izoformy $\epsilon 4$ apolipoproteiny E, jak i pozostałych pacjentów. Wyszło wniosek, że chitosan

►► Wydaje się, że chitosan oraz jego pochodne są skuteczniejsze niż placebo w krótkotrwałym leczeniu nadwagi i otyłości wśród ludzi. Dowiedziono, że preparaty chitosanu wykazują korzystną aktywność biologiczną w organizmie człowieka, bez istotnych efektów ubocznych stosowanej terapii ◀◀

najprawdopodobniej nie ma zastosowania w walce z hipercholesterolemią u ludzi [40]. Chitosan niejednokrotnie bywa jednym ze składników w złożonych preparatach odchudzających, mających za zadanie zmniejszać wchłanianie tłuszczów z pokarmu i w ten sposób pozwalających obniżyć masę ciała u ludzi pomimo przyjmowania diety wysokoenergetycznej — bogatotłuszczowej. Środki te są często reklamowane w telewizji oraz prasie jako tak zwane „pułapki tłuszczów” i zachwalane przez producentów jako bezpieczne i skuteczne. Przeprowadzone niezależne badania naukowe nie potwierdzają jednak ich „cudownych odchudzających” właściwości.

Wynik badania Gades i Stern [41] przeprowadzonego w grupie 7 zdrowych mężczyzn w wieku 23–30 lat (średnio 28 lat), posiadających współczynnik BMI w granicach 23–31 kg/m² (średnio 26 kg/m²), wykazał, że preparaty chitosanu nie wywierają pozytywnego wpływu na ograniczenie wchłaniania tłuszczów z pokarmu. Badani pacjenci przez 12 dni utrzymywali wysokie spożycie tłuszczów, sięgające ponad 120 g/dobę. Między 6. a 9. dniem ochotnicy przyjmowali codziennie 5,25 g chitosanu w formie suplementów diety zgodnie z zaleceniami producenta. Zmierzono masę wydalanego przez pacjentów kału oraz poddano badaniu (znakowanie węglem) na zawartość procentową tłuszczu. Porównano wyniki kału uzyskane w okresie spożywania przez badanych samej diety wysokotłuszczowej oraz z okresu, kiedy aplikowano im chitosan. Otrzymane wyniki badań nie wykazały żadnych istotnych różnic w zawartości tłuszczów w kale, ich procentowego dziennego wydalania z kałem. Udowodniło to niesłuszność reklamy producenta preparatu zawierającego chitosan, zakładającego, że odpowiednio suplementowany środek blokuje wchłanianie do 120 g tłuszczów dziennie [41]. W dwóch kolejnych badaniach tych samych autorów, które przeprowadzono najpierw wśród

12 mężczyzn, a następnie rozszerzono na grupę 24 osób (12 mężczyzn i 12 kobiet), udowodniono jednoznacznie, że przyjmowanie dużych dawek chitosanu nie wpływa na ilość wydalanego przez ochotników wraz z kałem tłuszczu. Obydwa doświadczenia trwały 12 dni. W pierwszym badaniu pacjentom przed każdym z pięciu posiłków aplikowano chitosan w łącznej dawce dobowej wynoszącej 4500 mg, w drugim 2500 mg. Wynik pierwszego wykazał, że chitosan ma minimalną zdolność adsorpcji tłuszczów z diety (jedynie 1,1 g/dobę). Udowodniono także, że znikomy jest jego wpływ na proces wydalania tłuszczów wraz z kałem — ekskrecja wzrosła zaledwie o $1,1 \pm 1,8$ g/dobę ($p = 0,02$). W drugim doświadczeniu dokonano podobnych obserwacji: nieco większe wydalanie tłuszczu w kale odnotowano w grupie mężczyzn ($1,8 \pm 2,4$ g/dobę; $p = 0,02$), w grupie kobiet zmiana była nieistotna statystycznie ($0,0 \pm 1,4$ g/dobę; $p = 0,99$). Uzyskany wynik najprawdopodobniej jest spowodowany mniejszym dobowym spożyciem tłuszczów w diecie w grupie kobiet w porównaniu z mężczyznami (odpowiednio 89 ± 16 g v. 137 ± 31 g) [42, 43].

PODSUMOWANIE

Jednym z głównych problemów zdrowotnych we współczesnym społeczeństwie jest coraz częstsze występowanie nadwagi i otyłości. Długotrwały stan nadmiernego odżywienia organizmu pociąga za sobą liczne zmiany metaboliczne dotyczące głównie przemian biochemicznych węglowodanów oraz tłuszczów. Nadwaga i otyłość są jednymi z przyczyn rozwijającej się w organizmie dyslipidemii i insulinooporności tkanek, sprzyjają ponadto powstawaniu wielu chorób ogólnoustrojowych, między innymi cukrzycy, nadciśnienia czy miażdżycy. Dlatego tak ważne w zachowaniu zdrowia są odpowiednia aktywność fizyczna i kontrola masy ciała. Wydaje się, że chitosan

►► Preparaty zawierające w swoim składzie chitosan bądź jego pochodne mogą stanowić cenne uzupełnienie tradycyjnego leczenia cukrzycy i hiperlipidemii; warto także rozważyć ich suplementację jako formę profilaktyki rozwoju zaburzeń metabolicznych w organizmie ◀◀

oraz jego pochodne są skuteczniejsze niż placebo w krótkotrwałym leczeniu nadwagi i otyłości wśród ludzi. Dowiedziano, że preparaty chitosanu wykazują korzystną aktywność biologiczną w organizmie człowieka, bez istotnych efektów ubocznych stosowanej terapii. Do głównych dotychczas poznanych efektów działania chitosanu zaliczane są przede wszystkim: redukcja wchłaniania lipidów w jelicie cienkim, obniżenie akumulacji tłuszczów i cholesterolu w adipocytach tkanki tłuszczowej, a także zapobieganie uszkodzeniom oksydacyjnym komórek β wysp trzustkowych. Preparaty chitosanu prawdopodobnie zwiększają insulinowrażliwość tkanek. Dodatkowo wyniki badań naukowych wykazały, że modyfikacja chemiczna polimeru chitosanu może skutkować nasileniem jego biologicznej aktywności w organizmie. Preparaty zawierające w swoim składzie chitosan bądź jego pochodne mogą stanowić cenne uzupełnienie tradycyjnego leczenia cukrzycy i hiperlipidemii; warto także rozważyć ich suplementację jako formę profilaktyki rozwoju zaburzeń metabolicznych w organizmie. Niezbędne są jednak dalsze badania naukowe oceniające wpływ chitosanu na gospodarkę węglowodanowo-lipidową w bardziej licznych grupach pacjentów. Co więcej, wydaje się, że przyszłe badania powinny być skierowane na poszukiwanie nowych substancji czynnych — pochodnych chitosanu, wykazujących większą skuteczność terapeutyczną niż chitosan tradycyjny.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pracy dziękują Pani mgr inż. Justynie Cichy za przygotowanie ryciny 1.

PIŚMIENNICTWO:

1. Cherniack E.P. Potential applications for alternative medicine to treat obesity in an aging population. *Altern. Med. Rev.* 2008; 13: 34–42.
2. Wydro P., Krajewska B., Hac-Wydro K. Chitosan as a lipid binder: a langmuir monolayer study of chitosan-lipid interactions. *Biomacromolecules* 2007; 8: 2611–2617.

3. Shields K.M. Chitosan for weight loss and cholesterol management. *Am. J. Health-Syst Pharm.* 2003; 60: 1310–1312.
4. Zarras P, Vogl O. Polycationic salts as bile acid sequestering agents. *Prog. Polym. Sci.* 1999; 24: 485–516.
5. Chang H., Yao H., Chiang M. Effects of high and low molecular weight chitosan on plasma cholesterol, glucose and adipocytokines in diabetic rats induced by streptozotocin and nicotinamide. *JFDA* 2012; 20: 661–667.
6. Wojtyła-Buciora P., Stawińska-Witoszyńska B., Klimberg A. i wsp. Nutrition-related health behaviours and prevalence of overweight and obesity among Polish children and adolescents. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013; 20: 332–340.
7. Jonczyk P., Potempa M., Kajdaniuk D. Analiza stopnia odżywienia i zaburzeń odżywiania oraz charakterystyka przyzwyczajęń żywieniowych i aktywności fizycznej wśród dzieci szkolnych w wieku 6–13 lat w mieście Piekary Śląskie. *Pediatr. Med. Rodz.* 2015; 11: 302–314.
8. Ostrowska Z., Kobielski A., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D. Obesity and the relationship between somatotrophic axis and bone tissue. *Endokrynol. Pol.* 2009; 60: 302–309.
9. Grodecka-Gazdecka S. Związki otyłości z rakiem piersi. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011; 4: 231–238.
10. Verma R.K., Paraidathathu T. Herbal medicines used in the traditional indian medicinal system as a therapeutic treatment option for overweight and obesity management: a review. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014; 6: 40–47.
11. Miura T., Usami M., Tsuura Y., Ishida H., Seino Y. Hypoglycemic and hipolipidemic effect of chitosan in norma and neonatal streptozotocin-induced diabetic mice. *Biol. Pharm. Bull.* 1995; 18: 1623–1625.
12. Neyrinck A.M., Bindels L.B., DeBacker F., Pachikian B.D., Cani P.D., Delzenne N.M. Dietary supplementation with chitosan derived from mushrooms changes adipocytokine profile in diet-induced obese mice, a phenomenon linked to its lipid-lowering action. *Int. Immunopharmacol.* 2009; 9: 767–773.
13. Hsieh Y.L., Yao H.T., Cheng R.S., Chiang M.T. Chitosan reduces plasma adipocytokines and lipid accumulation in liver and adipose tissues and ameliorates insulin resistance in diabetic rats. *J. Med. Food.* 2012; 15: 453–460.
14. Yao H.T., Huang S.Y., Chiang M.T. A comparative study on hypoglycemic and hypocholesterolemic effects of high and low molecular weight chitosan in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Chem. Toxicol.* 2008; 46: 1525–1534.
15. LeHoux J.G., Grondin F. Some effects of chitosan on liver function in the rat. *Endocrinology* 1993; 132: 1078–1084.
16. Hayashi K., Ito M. Antidiabetic action of low molecular weight chitosan in genetically obese diabetic KK–Ay mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25: 188–192.
17. Kondo Y., Nakatani A., Hayashi K., Ito M. Low molecular weight chitosan prevents the progression of low dose streptozotocin-induced slowly progressive diabetes mellitus in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2000; 23: 1458–1464.

18. Han L.K., Kimura Y., Okuda H. Reduction in fat storage during chitin-chitosan treatment in mice fed a high-fat diet. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23: 174–179.
19. Wiland E., Żegała M., Kurpisz M. Topologia chromosomów w jądrze komórkowym. *Plemniki. Część 2. Postępy Hig. Med. Dosw. (online)* 2006; 60: 343–351.
20. Kang N.H., Lee W.K., Yi B.R. i wsp. Modulation of lipid metabolism by mixtures of protamine and chito-oligosaccharide through pancreatic lipase inhibitory activity in a rat model. *Lab. Anim. Res.* 2012; 28: 31–38.
21. Sumiyoshi M., Kimura Y. Low molecular weight chitosan inhibits obesity induced by feeding a high-fat diet long-term in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 201–207.
22. Cho E.J., Rahman M.A., Kim S.W. i wsp. Chitosan oligosaccharides inhibit adipogenesis in 3T3–L1 adipocytes. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2008; 18: 80–87.
23. Choia E.H., Yang H.P., Chun H.S. Chito-oligosaccharide ameliorates diet-induced obesity in mice and affects adipose gene expression involved in adipogenesis and inflammation. *Nutr. Res.* 2012; 32: 218–228.
24. Zhang H.L., Zhong X.B., Tao Y., Wu S.H., Su Z.Q. Effects of chitosan and water-soluble chitosan micro- and nanoparticles in obese rats fed a high-fat diet. *Int. J. Nanomedicine.* 2012; 7: 4069–4076.
25. Bondiolotti G., Bareggi S.R., Frega N.G., Strabioli S., Cornelli U. Activity of two different polyglucosamines, L112® and FF45®, on body weight in male rats. *Eur. J. Pharm.* 2007; 567: 155–158.
26. Liu X., Zhi X., Liu Y., Wu B., Sun Z., Shen J. Effect of chitosan, O-carboxymethyl chitosan, and N-(2-hydroxy-3-N,N-dimethylhexadecyl ammonium) propyl. chitosan chloride on overweight and insulin resistance in a murine diet-induced obesity. *J. Agric. Food. Chem.* 2012; 60: 3471–3476.
27. Liu X., Yang F., Song T. i wsp. Therapeutic Effect of Carboxymethylated and Quaternized Chitosan on Insulin Resistance in High-Fat-Diet Induced Rats and 3T3-L1 Adipocytes. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2012; 23: 1271–1284.
28. Huang L., Chen J., Cao P., i wsp. Anti-obese effect of glucosamine and chitosan oligosaccharide in high-fat diet-induced obese rats. *Mar. Drugs.* 2015; 13: 2732–2756.
29. Karadeniz F., Kim S. Antidiabetic activities of chitosan and its derivatives: a mini review. *Adv. Food. Nutr. Res.* 2014; 73: 36–38.
30. Wang W., Lin S., Xiao Y., i wsp. Acceleration of diabetic wound healing with chitosan-crosslinked collagen sponge containing recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ diabetic rats. *Life Sciences* 2008; 82: 190–204.
31. Mhurchu C.N., Poppitt S.D., McGill A.T. i wsp. The effect of the dietary supplement, Chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28: 1149–1156.
32. Kim H.J., Ahn H.Y., Kwak J.H. i wsp. The effects of chitosan oligosaccharide (GO2KA1) supplementation on glucose control in subjects with prediabetes. *Food Funct.* 2014; 5: 2662–2669.
33. Cornelli U., Belcaro G., Cesarone M.R., Cornelli M. Use of polyglucosamine and physical activity to reduce body weight and dyslipidemia in moderately overweight subjects. *Oct. Minerva Cardioangiol.* 2008; 56 (5 suppl.): 71–78.
34. Bokura H., Kobayashi S. Chitosan decreases total cholesterol in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Euro J. Clin. Nutr.* 2003; 57: 721–725.
35. Baigarin E.K., Pogosheva A.V. Influence of chitosan on clinical-biochemical rates and protein metabolism of patients with cardiovascular diseases. *Vopr Pitan* 2008; 77: 39–43.
36. Gallaher D.D., Gallaher C.M., Mahrt G.J. i wsp. A glucomannan and chitosan fiber supplement decreases plasma cholesterol and increases cholesterol excretion in overweight normocholesterolemic humans. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21: 428–433.
37. Barroso Aranda J., Contreras F., Bagchi D., Preuss H.G. Efficacy of a novel chitosan formulation on fecal fat excretion: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J. Med.* 2002; 33: 209–225.
38. Tapola N.S., Lyra M.L., Kolehmainen R.M., Sarkkinen E.S., Schauss A.G. Safety Aspects and cholesterol-lowering efficacy of chitosan tablets. *J. Am. Coll. Nutr.* 2008; 27: 22–30.
39. Wuolijoki E., Hirvelä T., Ylitalo P. Decrease in serum LDL cholesterol with microcrystalline chitosan. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1999; 21: 357.
40. Lehtimäki T., Metso S., Ylitalo R., i wsp. Microcrystalline chitosan is ineffective to decrease plasma lipids in both apolipoprotein e4 carriers and non-carriers: a long-term placebo-controlled trial in hypercholesterolaemic volunteers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005; 97: 98–103.
41. Gades M.D., Stern J.S. Chitosan supplementation does not affect fat absorption in healthy males fed a highfat diet, a pilot study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 119–122.
42. Gades M.D., Stern J.S. Chitosan supplementation and fecal fat excretion in men. *Obes. Res.* 2003; 11: 683–688.
43. Gades M.D., Stern J.S. Chitosan supplementation and fat absorption in men and women. *J. Am. Diet Assoc.* 2005; 105: 72–77.